

公告 昭 37.7.5 出願 昭 34.6.15 特願 昭 34-19251

発 明 者 谷 田 博 大阪市阿倍野区万代西1の33

出 願 人 塩野義製薬株式会社 大阪市東区道修町3の13

代理人 弁理士 糟 谷 安 外2名

(全2頁)

新規第3級アミノキノリンの製造法

発明の詳細なる説明

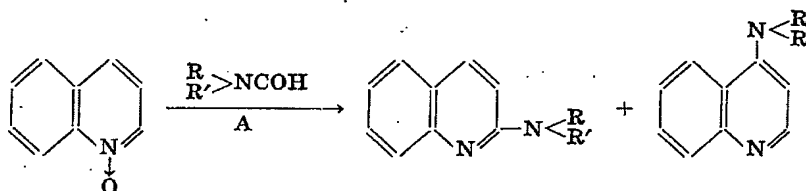
本発明はキノリンの2位又は4位にN-アルキル-N-フェニルアミノ基を導入する方法に関し、その目的とする所は従来知られている方法でこのアミノ化反応を行つとすれば数工程を経なければならぬが、これを一工程で一挙に行わんとするにある。

従来、キノリンのジ置換アミノ誘導体を製するには、キノリンをN-オキシド体とした後2位の場合は、2位オキシ置換体を経て2位ハロゲン置換体に変じ、次いでN-オキシドを還元した後ハロゲンをジ置換アミノ基と置換することにより又4位の場合には4位ニトロ置換体を経て4位ハロゲン置換体に変じ、次いでN-オキシドを還元した後ハロゲンをジ置換アミノ基と置換することにより製すると

\*言つた迂遠な方法が採用されていたのであつてキノリン若しくはキノリン-N-オキシドに直接ジ置換アミノ基を導入する方法は全く知られていなかった。

然るに本発明者は先に一連のキノリン系化合物合成研究の途次、キノリン-N-オキシドをアリールスルホン酸ハロゲンニドの存在下にN-ジアルキルホルムアミドと加熱することにより、キノリンの2位又は4位にジアルキルアミノ基が導入せられ、且同時にN位酸素原子が脱離することを知つたが(特公昭 36-17464号)、更に本反応に使用するホルムアミドとしてN-アルキル-N-フェニルホルムアミド、例えばメチルホルムアニリドの如きものを使用して本反応が円滑に進行することを見出した。

本発明方法を式示すれば次の通りである。



(式中、Rはアルキル基、R'はフェニル基、Aはアリールスルホン酸ハロゲンニドを表わす。)

実施例

本発明方法の原料物質はキノリン-N-オキシドであり他方ジ置換ホルムアミドとしては、N-アルキル-N-フェニルホルムアミド、例えばメチルホルムアニリド、エチルホルムアニリドなどが例示され得る。

縮合剤としてのアリールスルホン酸ハロゲンニドは本発明方法実施上不可欠のものであつて、ベンゼンスルホン酸クロリド又はp-トルエンスルホン酸クロリドの使用が一般的である。

又触媒として弗化硼素を添加すれば、反応を一層円滑に進行せしめ得る。

本発明方法に於てはN-ジ置換ホルムアミドが反応溶媒を兼ねるので、特に溶媒を添加するに及ばない。尚水の存在は本反応の収率を低下せしめるので、成可く無水状態で反応を行わせることが望ましい。反応成績体はクロマトグラフィーによつて容易に分離し得る。

斯くして得た、新規第3級アミノキノリン誘導体は医薬品並に工業化学薬品合成中固体として有用な物質であつて、本発明方法はこれ等の物質を、従前の如き迂遠な方法に依らず、直接的且容易に然る良好な収率を以つて得る方法を供する点に工業的意義を有するものである。

新らたに蒸留精製したキノリン-N-オキシド 960mg をN-メチルホルムアニリド 20g に溶解し、p-トルエンスルホン酸クロリド 1.37g を加えた後弗化硼素エチルエーテル 700mg を加え、先ず 130~135℃ に 1 時間、更に 140~145℃ に 0.5 時間加熱する。この間、盛に一酸化炭素を放出して反応が進行する。反応後過剰のN-メチルホルムアニリドを減圧下に留去し、残留する油状物に 10% アンモニヤ水及びクロロホルムを加えて振盪する。クロロホルム層を分離し、更に 8% 苛性カリ水溶液で洗滌後、炭酸カリにして乾燥する。クロロホルムを留去後、残渣を 5% 塩酸に溶解しこれをエーテルにて洗滌し、塩酸層を炭酸カリにアルカリ性に変じた後、エーテルで抽出する。抽出エキスを注意して、アルミナ・カラムに通ずれば、最初に石油エーテルベンゼンにより流出する部分より、2-(N-メチルアニリノ)キノリン 480mg を無色液体として得る沸点 135~140℃/0.1mmHg。本品のピクレートは酢酸エチルより再結晶すれば融点 167~168℃ の黄色結晶となる。

元素分析  $C_{16}H_{14}N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$

計算値 C 57.02 H 3.70 N 15.11

実測値 C 56.77 H 3.99 N 14.98

(本品は別途に合成した 2-(N-メチルアニリノ)-キノリン

ノリンのピクラーと混融するも融点の降下を見ない。)

次いで、ベンゼンにより流出する部分より、4-(N-メチルアニリノ)-キノリン 310mg を微黄色液体として得る。沸点 150~160℃/0.1mmHg。本品のピクラーはアルコールより再結晶すれば融点 177~179℃ の黄色針状晶となる。

元素分析  $C_{16}H_{14}N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$

計算値 C 57.02 H 3.70 N 15.11

実測値 C 51.17 H 3.92 N 14.94

(本品は別途に合成した 4-(N-メチルアニリノ)-キノリンと混融するも融点の降下を見ない。)

ノリンと混融するも融点の降下を見ない。)

#### 特 許 請 求 の 範 囲

アリルスルホン酸ハロゲンドの存在下にキノリン-N-オキシドとN-アルキル-N-フェニルホルムアミドを反応させて、N位酸素の脱離と同時にキノリン核の2位又は4位にN-アルキル-N-フェニルアミノ基を導入することを特徴とする新規第3級アミノキノリンの製造法。

#### 附 記

1 触媒として弗化硼素を添加する特許請求の範囲記載の方法。